

ANEKS I
CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Zalviso 15 mikrogramów tabletki podjęzykowe

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletki podjęzykowa zawiera 15 mikrogramów sufentanylu (w postaci cytrynianu).

Substancja pomocnicza o znanym działaniu

Każda tabletki podjęzykowa zawiera 0,074 mg laku aluminiowego z żółcieniem pomarańczową FCF (E110).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki podjęzykowa.

Tabletki podjęzykowe Zalviso to pomarańczowe, płaskie tabletki o średnicy 3 mm, z zaokrąglonymi brzegami.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy Zalviso jest wskazany do stosowania w leczeniu ostrego bólu pooperacyjnego o nasileniu umiarkowanym do silnego u dorosłych pacjentów.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Produkt leczniczy Zalviso należy podawać wyłącznie w warunkach szpitalnych. Produkt leczniczy Zalviso powinien być przepisywany wyłącznie przez lekarzy z doświadczeniem w zakresie terapii opioidami, szczególnie działań niepożądanych opioidów, takich jak depresja układu oddechowego (patrz punkt 4.4).

Dawkowanie

Produkt Zalviso tabletki podjęzykowe przeznaczony jest do samodzielnego podawania przez pacjentów za pomocą urządzenia do podawania Zalviso w reakcji na ból. Urządzenie do podawania Zalviso jest przeznaczone do podawania pojedynczej tabletki podjęzykowej zawierającej 15 mikrogramów sufentanylu, w sposób kontrolowany przez pacjenta według potrzeby, przy minimalnym odstępie pomiędzy dawkami wynoszącym 20 minut (okres blokady), w okresie do 72 godzin, który stanowi maksymalny zalecany okres leczenia. Patrz punkt „Sposób podawania”.

Osoby w podeszłym wieku

Nie przeprowadzono specjalnych badań populacyjnych dotyczących stosowania sufentanylu w postaci tabletek podjęzykowych u pacjentów w podeszłym wieku. W badaniach klinicznych około 30% pacjentów włączonych do badań było w wieku 65–75 lat. Bezpieczeństwo stosowania i skuteczność u pacjentów w podeszłym wieku były podobne do bezpieczeństwa stosowania i skuteczności obserwowanych u młodszych osób dorosłych (patrz punkt 5.2).

Zaburzenie czynności wątroby lub nerek

Nie przeprowadzono specjalnych badań populacyjnych dotyczących stosowania sufentanylu w postaci tabletek podjęzykowych u pacjentów z zaburzeniem czynności wątroby i nerek. Dostępne są tylko ograniczone dane dotyczące stosowania sufentanylu u takich pacjentów. U pacjentów z umiarkowanym do ciężkiego zaburzeniem czynności wątroby lub ciężkim zaburzeniem czynności nerek produkt leczniczy Zalviso należy stosować ostrożnie (patrz punkt 4.4).

Dzieci i młodzież

Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego Zalviso u dzieci w wieku poniżej 18 lat. Dane nie są dostępne.

Sposób podawania

Wyłącznie do podania podjęzykowego.

Tabletki podjęzykowe Zalviso przeznaczone są do samodzielnego podawania za pomocą urządzenia do podawania Zalviso, które powinno być uruchamiane przez pacjenta wyłącznie w reakcji na ból (patrz punkt 6.6).

Podana tabletkę podjęzykową powinna rozpuścić się pod językiem; nie należy jej kruszyć, rozgryzać ani połykać. Przez 10 minut po każdej dawce produktu leczniczego Zalviso pacjenci nie powinni jeść ani pić oraz powinni ograniczać mówienie.

Maksymalna ilość sufentanylu do podania podjęzykowego, którą można podać za pomocą urządzenia do podawania Zalviso w ciągu godziny wynosi 45 mikrogramów (3 dawki).

W przypadku powtarzającego się maksymalnego użycia produktu przez pacjenta, jeden wkład wystarcza na 13 godzin i 20 minut. W razie potrzeby można stosować dodatkowe wkłady Zalviso.

Instrukcje dotyczące ustawienia i obsługi urządzenia do podawania Zalviso przed podaniem leku podano w punkcie 6.6.

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.
- Znacząca depresja układu oddechowego.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Depresja układu oddechowego

Sufentanyl może powodować depresję układu oddechowego, której stopień/nasilenie zależy od dawki. Wpływ sufentanylu na układ oddechowy należy oceniać na drodze monitorowania klinicznego np. częstości oddechów, poziomu sedacji oraz saturacji tlenem. Bardziej zagrożeni są pacjenci z niewydolnością układu oddechowego lub zmniejszoną rezerwą oddechową. Depresję układu oddechowego spowodowaną przez sufentanyl można odwrócić za pomocą antagonistów opioidów. Konieczne może być ponowne podanie antagonisty, ponieważ czas trwania depresji układu oddechowego może być dłuższy niż czas trwania działania antagonisty (patrz punkt 4.9).

Ciśnienie śródczaszkowe

Sufentanyl należy stosować ostrożnie u pacjentów, którzy mogą być szczególnie podatni na wpływ retencji CO₂ na mózg, jak pacjenci z objawami zwiększonego ciśnienia śródczaszkowego lub zaburzeń świadomości. Sufentanyl może zaciemniać przebieg kliniczny w przypadku pacjentów z urazem głowy. Sufentanyl należy stosować ostrożnie u pacjentów z guzami mózgu.

Wpływ na układ krążenia

Sufentanyl może powodować bradykardię. Z tego powodu należy go stosować ostrożnie u pacjentów, u których wcześniej występowały lub występują bradyarytmie.

Sufentanyl może powodować niedociśnienie, szczególnie u pacjentów z hipowolemią. Należy podjąć odpowiednie środki w celu utrzymania stabilnego ciśnienia tętniczego.

Zaburzenie czynności wątroby lub nerek

Sufentanyl jest metabolizowany przede wszystkim w wątrobie i wydalany z moczem i kałem. Czas działania może być wydłużony u pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności wątroby lub nerek. Dostępne są tylko ograniczone dane dotyczące stosowania produktu leczniczego Zalviso u takich pacjentów. Pacjentów z umiarkowanym do ciężkiego zaburzeniem czynności wątroby lub ciężkim zaburzeniem czynności nerek należy uważnie monitorować w celu wykrycia przedawkowania sufentanylu (patrz punkt 4.9).

Możliwość nadużywania i tolerancja

Istnieje możliwość nadużywania sufentanylu. Należy brać to pod uwagę przy przepisywaniu lub podawaniu sufentanylu, w sytuacjach, gdy istnieją obawy dotyczące zwiększonego ryzyka niewłaściwego używania, nadużywania lub stosowania do celów niezgodnych ze wskazaniem.

Pacjenci stosujący przewlekłą terapię opioidami lub uzależnieni od opioidów mogą wymagać większych dawek leków przeciwbólowych niż urządzenie do podawania Zalviso może podać.

Wpływ na przewód pokarmowy

Sufentanyl, jako antagonist receptoru μ -opiodowego, może spowalniać motorykę przewodu pokarmowego. Dlatego produkt leczniczy Zalviso należy stosować ostrożnie u pacjentów zagrożonych niedrożnością jelit.

Sufentanyl, jako antagonist receptoru μ -opiodowego, może powodować skurcz zwieracza Oddiego. Dlatego produkt leczniczy Zalviso należy stosować ostrożnie u pacjentów z chorobą dróg żółciowych, w tym z ostrym zapaleniem trzustki.

Inne

Przed zastosowaniem leku fachowy personel medyczny powinien upewnić się, że pacjenci zostali odpowiednio poinstruowani co do obsługi urządzenia do podawania Zalviso w celu samodzielnego podawania sobie tabletek potrzebnych do leczenia odczuwanego przez nich bólu pooperacyjnego. Produkt leczniczy Zalviso powinni stosować wyłącznie pacjenci, którzy potrafią zrozumieć instrukcję obsługi urządzenia do podawania i przestrzegać jej. Fachowy personel medyczny powinien wziąć pod uwagę możliwości (np. dotyczące wzroku lub zdolności poznawczych) pacjenta w zakresie stosowania tego urządzenia w sposób właściwy.

Substancje pomocnicze

Produkt leczniczy Zalviso tabletki podjęzykowe zawiera azowy środek barwiący, lak aluminiowy z żółcieniem pomarańczową FCF (E110), który może powodować reakcje alergiczne.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Interakcje z enzymem cytochromu P450-3A4

Sufentanył jest metabolizowany przede wszystkim przez ludzki enzym cytochromu P450-3A4. Ketokonazol, silny inhibitor CYP3A4, może znacząco zwiększyć ogólnoustrojową ekspozycję na sufentanył podawany podjęzykowo (zwiększenie maksymalnego stężenia w osoczu (C_{maks}) o 19%, zwiększenie ogólnej ekspozycji na substancję czynną (AUC) o 77%) i wydłużyć czas do osiągnięcia maksymalnego stężenia o 41%. Nie można wykluczyć podobnego wpływu innych silnych inhibitorów CYP3A4 (np. itrakonazolu, rytonawiru). Każda zmiana skuteczności/tolerancji związana ze zwiększoną ekspozycją w praktyce jest kompensowana zmianą częstości podawania (patrz punkt 4.2).

Leki działające depresyjnie na ośrodkowy układ nerwowy (OUN)

Jednoczesne stosowanie substancji działających depresyjnie na OUN, w tym barbituranów, pochodnych benzodiazepiny, neuroleptyków lub innych opioidów, wziewnych anestetyków halogenowych lub innych niselektywnych substancji działających depresyjnie na OUN (np. alkoholu), może nasilać depresję układu oddechowego.

Inhibitory monoaminooksydazy (MAO)

Na ogół zaleca się przerwanie stosowania inhibitorów MAO na 2 tygodnie przed leczeniem produktem leczniczym Zalviso, z uwagi na zgłaszane ciężkie i nieprzewidywalne nasilenie działania inhibitorów MAO przy jednoczesnym stosowaniu opioidowych leków przeciwbólowych.

Inne

Nie oceniano interakcji z innymi produktami podawanymi podjęzykowo lub produktami, które mają rozpuszczać się/wykazywać działanie w jamie ustnej. Należy unikać ich jednoczesnego podawania.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Nie ma wystarczających danych dotyczących stosowania sufentanyłu u kobiet w okresie ciąży, by ocenić jego możliwe szkodliwe działanie. Dostępne aktualnie dane nie wskazują, aby stosowanie sufentanyłu w okresie ciąży zwiększało ryzyko wystąpienia wad wrodzonych.

Sufentanył przenika przez barierę łożyska.

Badania na zwierzętach wykazały szkodliwy wpływ na reprodukcję (patrz punkt 5.3).

Nie zaleca się stosowania produktu leczniczego Zalviso w okresie ciąży oraz u kobiet zdolnych do zajścia w ciążę, które nie stosują antykoncepcji.

Karmienie piersią

Sufentanył podawany dożylnie przenika do mleka ludzkiego, zaleca się więc ostrożność przy podawaniu produktu leczniczego Zalviso kobietom karmiącym piersią. Nie zaleca się karmienia piersią podczas podawania sufentanyłu, ze względu na ryzyko wpływu opioidów lub działania toksycznego u karmionych piersią noworodków/niemowląt (patrz punkt 4.9).

Płodność

Nie ma danych dotyczących wpływu sufentanylu na płodność u kobiet lub mężczyzn.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Sufentanyl wywiera znaczny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Pacjentom należy zalecić, aby nie prowadzili pojazdów ani nie obsługiwali maszyn, jeżeli podczas przyjmowania lub po przyjęciu produktu leczniczego Zalviso wystąpi u nich senność, zawroty głowy lub zaburzenia widzenia. Pacjenci powinni prowadzić pojazdy i obsługiwać maszyny dopiero po upływie wystarczającego czasu od podania ostatniej dawki produktu Zalviso.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Najpoważniejsze działanie niepożądane sufentanylu to depresja układu oddechowego, potencjalnie prowadząca do bezdechu i zatrzymania oddychania (patrz punkt 4.4). Na podstawie połączonych danych dotyczących bezpieczeństwa z tych badań klinicznych następujące działania niepożądane zgłaszano najczęściej (częstość $\geq 1/10$): nudności i wymioty.

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Działania niepożądane zidentyfikowane podczas badań klinicznych lub z doświadczenia po wprowadzeniu do obrotu innych produktów leczniczych zawierających sufentanyl podsumowano w poniższej tabeli. Częstości występowania zdefiniowano w następujący sposób:

Bardzo często	$\geq 1/10$
Często	$\geq 1/100$ i $< 1/10$
Niezbyt często	$\geq 1/1000$ i $< 1/100$
Rzadko	$\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1000$
Bardzo rzadko	$< 1/10\ 000$
Częstość nieznana	nie może być określona na podstawie dostępnych danych

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Bardzo często	Często	Niezbyt często	Częstość nieznana
Zaburzenia układu immunologicznego			Nadwrażliwość*	Wstrząs anafilaktyczny
Zaburzenia psychiczne		Stan splątania	Apatia* Nerwowość*	
Zaburzenia układu nerwowego		Zawroty głowy Ból głowy Działanie uspokajające	Senność Parestezje Ataksja* Dystonia* Hiperrefleksja*	Drgawki Śpiączka
Zaburzenia oka			Zaburzenia widzenia	Zwężenie źrenicy
Zaburzenia serca		Przyspieszenie czynności serca	Zwolnienie czynności serca*	
Zaburzenia naczyniowe		Wzrost ciśnienia krwi Obniżenie ciśnienia krwi		
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia		Depresja układu oddechowego	Bezdech	Zatrzymanie oddechu
Zaburzenia żołądka i jelit	Nudności Wymioty	Zaparcie Niestrawność	Suchość w ustach	
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej		Świąd	Nadmierna potliwość Wysypka Suchość skóry*	Rumień
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej		Mimowolne skurcze mięśni Drganie mięśni*		
Zaburzenia nerek i dróg moczowych		Zatrzymanie moczu		
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Gorączka		Dreszcze Astenia	Zespół odstawienia leku

* patrz „Opis wybranych działań niepożądanych”

Opis wybranych działań niepożądanych

Po przedłużonym stosowaniu innych substancji wpływających na receptor μ -opiodowy obserwowano objawy z odstawienia po nagłym przerwaniu leczenia.

Niektóre działania niepożądane nie były obserwowane w badaniach klinicznych oceniających produkt Zalviso. Częstość ich występowania została ustalona w oparciu o dane dotyczące dożylnego podawania sufentanylu: często - drganie mięśni; niezbyt często - nadwrażliwość, apatia, nerwowość, ataksja, dystonia, hiperrefleksja, zmniejszenie częstości akcji serca i suchość skóry.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w [załączniku V](#).

4.9 Przedawkowanie

Objawy podmiotowe i przedmiotowe

Przedawkowanie sufentanylu objawia się nasileniem jego działania farmakologicznego. W zależności od indywidualnej wrażliwości, obraz kliniczny zależy od stopnia depresji układu oddechowego. Może się on wahać od hipowentylacji do zatrzymania oddechu. Inne objawy, które mogą wystąpić, to utrata świadomości, śpiączka, wstrząs sercowo-naczyniowy i sztywność mięśni.

Postępowanie

Postępowanie w przypadku przedawkowania powinno koncentrować się na leczeniu objawów agonistycznego działania na receptor μ -opiodowy, obejmując też podawanie tlenu. Główną uwagę należy skierować na niedrożność dróg oddechowych oraz konieczność zastosowania wspomagane lub kontrolowanego oddechu.

W razie wystąpienia depresji układu oddechowego należy podać antagonistę opiodów (np. nalokson). Nie wyklucza to zastosowania bardziej bezpośrednich środków zaradczych. Należy wziąć pod uwagę krótszy czas trwania działania antagonisty opiodów w porównaniu z sufentanylem. W takim przypadku antagonistę opiodów można podawać wielokrotnie lub w infuzji.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Opiodowe leki znieczulające, kod ATC: N01AH03

Mechanizm działania

Sufentanył jest syntetycznym, silnym opiodem wykazującym wysoce selektywne wiązanie z receptorami μ -opiodowymi. Sufentanył działa jako pełny agonista receptorów μ -opiodowych. Sufentanył nie indukuje uwalniania histaminy. Wszystkie działania sufentanylu można natychmiast całkowicie zablokować, podając swoistego antagonistę, takiego jak nalokson.

Główne działanie farmakodynamiczne

Zniesienie bólu

Uważa się, że mediatorem działania przeciwbólowego wywoływanego przez sufentanył jest aktywacja receptorów μ -opiodowych, głównie w OUN, co zmienia procesy wpływające na odczuwanie bólu oraz na odpowiedź na ból. U ludzi jego siła działania jest 7–10 razy większa niż fentanylu oraz 500–1000 razy większa niż morfiny (podawanej doustnie). Wysoka lipofilność sufentanylu umożliwia jego podjęzykowe podawanie i uzyskanie szybkiego początku działania przeciwbólowego.

Drugorzędne działanie farmakodynamiczne

Depresja układu oddechowego

Sufentanyl może powodować depresję układu oddechowego (patrz punkt 4.4), hamuje również odruch kaszlu.

Inne działania na OUN

Wiadomo, że wysokie dawki sufentanylu podawanego dożylnie powodują sztywność mięśni, prawdopodobnie w wyniku wpływu na istotę czarną i jądro prążkowane. Działanie nasenne można wykazać na podstawie zmian w zapisie EEG.

Wpływ na przewód pokarmowy

Stężenie sufentanylu w osoczu powodujące działanie przeciwbólowe może wywołać nudności i wymioty poprzez drażnienie chemoreceptoryjnej strefy wyzwalającej.

Wpływ sufentanylu na przewód pokarmowy obejmuje osłabienie perystaltyki, zmniejszone wydzielanie i zwiększone napięcie mięśni (do skurczu) zwieraczy przewodu pokarmowego (patrz punkt 4.4).

Wpływ na układ krążenia

Małe dawki sufentanylu podawanego dożylnie związane z prawdopodobną aktywnością wagalną (cholinergiczną) powodują łagodną bradykardię i łagodnie obniżony ogólnoustrojowy opór naczyniowy bez znaczącego obniżenia ciśnienia krwi (patrz punkt 4.4).

Stabilność układu krążenia wynika również z minimalnego wpływu na obciążenie wstępne serca, wskaźnik przepływu sercowego oraz zużycie tlenu przez mięsień sercowy. Nie obserwowano bezpośredniego wpływu sufentanylu na czynność mięśnia sercowego.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Zniesienie bólu

Skuteczność produktu Zalviso w uzyskaniu kontrolowanego przez pacjenta zniesienia bólu wykazano w trzech badaniach klinicznych fazy III w ostrym pooperacyjnym bólu nocycyptywnym i trzewnym (ból pooperacyjny po poważnej operacji ortopedycznej lub w obrębie jamy brzusznej). Dwa badania były prowadzone metodą podwójnie ślepej próby z grupą kontrolną otrzymującą placebo (Zalviso n = 430 pacjentów, placebo n = 161 pacjentów), a jedno było badaniem prowadzonym metodą otwartą z grupą kontrolną otrzymującą czynny lek (Zalviso n = 177 pacjentów, morfina n = 180 pacjentów).

Pacjenci byli leczeni schematem dawkowania produktu leczniczego Zalviso obejmującym 15 mikrogramów sufentanylu podjęzykowo w razie potrzeby przy minimalnym okresie blokady wynoszącym 20 minut w okresie 72 godzin.

Przewagę nad placebo wykazano w badaniach fazy III z grupą kontrolną otrzymującą placebo w odniesieniu do pierwszorzędnego punktu końcowego, którym była obliczona w czasie suma różnicy nasilenia bólu w porównaniu z wartością wyjściową oceniana w ciągu 48 godzin (sPID48; $p \leq 0,001$) oraz drugorzędowych punktów końcowych, obliczonej w czasie sPID ($p \leq 0,004$); całkowitego zniesienia bólu (TOTPAR; $p \leq 0,004$), oraz ogólnej oceny przez pacjenta ($p \leq 0,007$) ocenianej w czasie 24, 48 i 72 godzin. Po upływie 48 godzin ponad połowa uczestników w tych badaniach w grupie otrzymującej Zalviso wykazała odpowiednie zmniejszenie bólu (wskaźnik pacjentów odpowiadających na leczenie 30%) (ból trzewny 60%, ból nocycyptywny 54,9%).

Znacznie większy odsetek pacjentów (78,5%) ocenił tą metodę kontrolowania bólu przy zastosowaniu produktu Zalviso jako „dobrą” lub „doskonałą” niż metodę zniesienia bólu przez pacjenta przy

zastosowaniu dożylnie podawanej morfiny (65,5%) (pierwszorzędowy punkt końcowy po upływie 48 godzin; $p = 0,007$). Pacjenci we wszystkich trzech badaniach fazy III zgłosili klinicznie znaczące złagodzenie bólu w ciągu pierwszej godziny leczenia produktem Zalviso (różnica nasilenia bólu wobec punktu początkowego i łączne natężenie bólu > 1 NRS [numeryczna skala oceny]). Produkt leczniczy Zalviso uznano również za łatwiejszy do stosowania przez fachowy personel medyczny ($p = 0,017$).

Jak wykazano w badaniu z grupą kontrolną otrzymującą czynny lek, przeciętny czas między podawaniem poszczególnych dawek produktu leczniczego Zalviso był około dwukrotnie dłuższy niż w przypadku kontrolowanego przez pacjenta leczenia bólu morfiną podawaną dożylnie (około 80 minut w porównaniu z około 45 minut) w ciągu pierwszych 48 godzin.

Pacjenci leczeni produktem Zalviso przez okres od 48 do 72 godzin w trzech badaniach klinicznych z grupą kontrolną stosowali szeroki zakres z dostępnych 216 dawek, średnio 49 dawek/pacjenta (zakres 8-153 dawki), przy czym większość pacjentów (69,7%) stosowało od 24 do 72 dawek.

Depresja układu oddechowego

W badaniach klinicznych dawki produktu leczniczego Zalviso o działaniu przeciwbólowym powodowały u niektórych pacjentów depresyjny wpływ na układ oddechowy. W badaniu fazy III z grupą kontrolną otrzymującą czynny lek zakres zmniejszenia saturacji tlenem był porównywalny w grupie stosującej produkt Zalviso i w grupie stosującej dożylnie morfinę podawaną przez pacjentów. Jednakże znamienne statystycznie mniejszy był odsetek pacjentów, u których wystąpiły incydenty desaturacji tlenem po podawaniu tabletek podjęzykowych Zalviso (19,8%) za pomocą urządzenia do podawania niż w grupie stosującej analgezję kontrolowaną przez pacjenta w postaci morfiny podawanej dożylnie (30,0%). Badania kliniczne wykazały, że sufentanylny podawany dożylnie powoduje mniejszy stopień depresji układu oddechowego przy porównaniu z dawkami fentanylu powodującymi taki sam efekt przeciwbólowy.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Farmakokinetykę sufentanylu po podaniu podjęzykowym można opisać jako model trzykompartamentowy z wchłanianiem pierwszego rzędu. Ta droga podawania prowadzi do uzyskania wyższej biodostępności bezwzględnej, dzięki uniknięciu metabolizmu w jelicie i metabolizmu pierwszego przejścia przez enzymy 3A4 w wątrobie.

Średnia bezwzględna biodostępność po podaniu pod język pojedynczej dawki produktu leczniczego Zalviso w porównaniu z trwającą jedną minutę dożylną infuzją 15 mikrogramów sufentanylu wyniosła 59%. Należy to porównać ze znacząco niższą biodostępnością po podaniu doustnym (połknięciu) wynoszącą 9%. W badaniach klinicznych w warunkach wielokrotnego podawania biodostępność zmniejszała się do 37,6%.

Badanie podawania podpoliczkowego wykazało zwiększenie biodostępności do 78%, gdy tabletki umieszczano przed przednimi dolnymi zębami.

Maksymalne stężenie sufentanylu uzyskuje się po około 50 minutach po pojedynczej dawce; po podaniu wielokrotnym okres ten skraca się do około 20 minut. Przy podawaniu produktu leczniczego Zalviso co 20 minut, stężenie w osoczu w stanie stacjonarnym uzyskiwano po podaniu 13 dawek.

Dystrybucja

Objętość dystrybucji w centralnym kompartmencie po podaniu dożylnym sufentanylu wynosi mniej więcej 14 litrów, a objętość dystrybucji w stanie równowagi wynosi około 350 litrów.

Metabolizm

Metabolizm zachodzi przede wszystkim w wątrobie i jelicie cienkim. U ludzi sufentanyl jest metabolizowany głównie przez enzym cytochromu P450-3A4 (patrz punkt 4.5). Sufentanyl jest szybko metabolizowany do kilku nieaktywnych metabolitów, przy czym oksydacyjna N- i O-dealkilacja stanowią główne drogi eliminacji.

Eliminacja

Całkowity klirens osoczowy po pojedynczym podaniu dożylnym wynosi około 917 L/min. Około 80% dawki sufentanylu podanej dożylnie ulega wydaleniu w ciągu 24 godzin. Tylko 2% dawki wydalą się w postaci niezmienionej. Na klirens nie wpływa rasa, płeć, parametry czynności nerek, parametry czynności wątroby ani stosowane jednocześnie substraty CYP3A4.

Znaczące klinicznie stężenie w osoczu jest w większej części określane raczej przez czas zmniejszenia stężenia sufentanylu w osoczu z C_{maks} do 50% C_{maks} po przerwaniu dawkowania (okres półtrwania wrażliwy na kontekst czyli $CST_{1/2}$) niż przez końcowy okres półtrwania. Po podaniu pojedynczej dawki mediana $CST_{1/2}$ wynosiła 2,2 godziny, wzrastając do mediany wynoszącej 2,5 godz. po podaniu dawek wielokrotnych; podjęzykowa droga podawania w ten sposób znacząco wydłuża czas działania związany z dożylnym podawaniem sufentanylu ($CST_{1/2}$ wynoszący 0,14 godziny). Podobne wartości $CST_{1/2}$ obserwowano po podaniu zarówno dawki pojedynczej, jak i dawek wielokrotnych, co wskazuje, że po podaniu dawek wielokrotnych w postaci tabletek podjęzykowych występuje przewidywalny i spójny czas działania.

Po jednorazowym podaniu 15 mikrogramów sufentanylu w tabletkie podjęzykowej obserwowany średni końcowy okres półtrwania mieścił się w zakresie od 6 do 10 godzin. Po wielokrotnym podaniu stwierdzono dłuższy średni końcowy okres półtrwania, wynoszący do 18 godzin, wynikający z większego stężenia sufentanylu w osoczu osiąganego po wielokrotnym podaniu oraz z możliwości oznaczenia takiego stężenia w dłuższym okresie.

Szczególne grupy pacjentów

Zaburzenie czynności nerek

Analiza farmakokinetyki populacyjnej stężenia sufentanylu w osoczu po stosowaniu produktu Zalviso u pacjentów i zdrowych ochotników ($n = 700$), w tym 75 pacjentów z umiarkowanym i 7 pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności nerek nie wykazała, aby czynność nerek była znamiennej współzmienną dla klirensu. Jednakże z uwagi na niewielką liczbę pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności nerek objętych badaniem, produkt Zalviso należy stosować ostrożnie u takich pacjentów (patrz punkt 4.4).

Zaburzenie czynności wątroby

Analiza farmakokinetyki populacyjnej w odniesieniu do produktu Zalviso u pacjentów i zdrowych ochotników ($n = 700$), w tym 13 pacjentów z umiarkowanym i 6 pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności wątroby nie wykazała, aby czynność wątroby była znamiennej współzmienną dla klirensu. Z uwagi na ograniczoną liczbę pacjentów z umiarkowanym do ciężkiego zaburzeniem czynności wątroby, możliwe jest, że nie wykryto możliwego wpływu zaburzenia czynności wątroby jako współzmienną dla klirensu. Z tego powodu produkt leczniczy Zalviso należy stosować ostrożnie u takich pacjentów (patrz punkt 4.4).

Dzieci i młodzież

Nie ma danych farmakokinetycznych dotyczących stosowania produktu leczniczego Zalviso u dzieci i młodzieży.

Dostępne są ograniczone dane farmakokinetyczne dotyczące dożylnego podawania sufentanylu u dzieci.

Osoby w podeszłym wieku

Nie przeprowadzono specjalnych badań populacyjnych dotyczących stosowania produktu leczniczego Zalviso u osób w podeszłym wieku. Dane farmakokinetyczne dotyczące dożylnego podawania sufentanylu nie wykazują różnic zależnych od wieku. W badaniach klinicznych fazy III z grupą kontrolną otrzymującą placebo około 20% pacjentów włączonych do badań było w podeszłym wieku (w wieku ≥ 75 lat), a około 30% pacjentów włączonych do badania było w wieku 65-75 lat. Analiza farmakokinetyki populacyjnej wykazała wpływ wieku polegający na zmniejszeniu klirensu o 27% u osób w podeszłym wieku (powyżej 65. roku życia). Ponieważ to zmniejszenie zależne od wieku jest mniejsze niż obserwowana zmienność międzyosobnicza, wynosząca 30-40% parametrów ekspozycji na sufentanyl, efektu tego nie uznano za istotny klinicznie, szczególnie wobec faktu stosowania produktu leczniczego Zalviso wyłącznie w zależności od potrzeb.

Farmakokinetyka populacyjna

Po samodzielnym zwiększaniu dawki Zalviso przez pacjentów do uzyskania działania przeciwbólowego, stężenie sufentanylu w osoczu wynosiło przeciętnie 60–100 pg/ml w ciągu dwóch dni stosowania, niezależnie od wieku ani wskaźnika masy ciała (BMI) ani zaburzenia czynności nerek lub wątroby o nasileniu łagodnym do umiarkowanego.

Pacjenci z BMI $> 30 \text{ kg/m}^2$

Analiza farmakokinetyki populacji pacjentów z BMI jako współzmiennej wskazuje, że pacjenci z BMI $> 30 \text{ kg/m}^2$ pc. wymagają częstszego podawania leku.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Toksyczność po podaniu wielokrotnym

Wykazano, że sufentanyl indukuje opioidopodobne działanie u różnych zwierząt laboratoryjnych (psów, szczurów, świnek morskich, chomików) w dawkach większych niż dawki wywołujące działanie przeciwbólowe oraz w dwóch badaniach obejmujących wielokrotne podawanie sufentanylu w tabletkach podjęzykowych chomikom rasy Golden Syrian.

Toksyczny wpływ na rozród

Sufentanyl nie wykazuje działania teratogenne u szczurów ani królików. Sufentanyl powodował śmierć zarodków u samic szczurów i królików, którym podawano go dożylnie przez 10–30 dni w okresie ciąży w dawce 2,5-krotnie większej od maksymalnej dawki dla człowieka. Uznano, że działanie powodujące śmierć zarodków było następstwem toksycznego działania na ciężarną samicę. W innym badaniu na szczurach, którym podawano 20-krotność maksymalnej dawki dla człowieka w okresie organogenezy, nie zaobserwowano żadnego szkodliwego działania. W badaniach nieklinicznych wszelkie działania obserwowano tylko po podawaniu dawek na poziomach znacznie przekraczających maksymalną dawkę dla człowieka, w związku z tym ma to niewielkie znaczenie dla stosowania klinicznego.

Mutagenność

Test Amesa nie wykazał mutagennego działania sufentanylu. W teście mikrojądrowym u samic szczurów podanie pojedynczych dawek dożylnych sufentanylu wynoszących $80 \mu\text{g/kg}$ (około 2,5 razy więcej niż największa dawka podawana dożylnie u ludzi) nie powodowało strukturalnych mutacji chromosomowych.

Działanie rakotwórcze

Nie przeprowadzono badań działania rakotwórczego sufentanylu.

Miejscowa tolerancja

Przeprowadzono dwa badania miejscowej tolerancji przy podawaniu sufentanylu w postaci tabletek podjęzykowych do kieszonki policzkowej chomika. Z badań tych wywnioskowano, że produkt leczniczy Zalviso tabletki podjęzykowe nie wykazuje lub wykazuje minimalne potencjalne miejscowe działanie drażniące.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Mannitol (E421)

Bezwodny wodorofosforan wapnia

Hypromeloza

Kroskarmeloza sodowa

Kwas stearynowy

Stearynian magnezu

Lak aluminiowy z żółcieniem pomarańczową FCF (E110).

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Produkt leczniczy Zalviso jest dostarczany we wkładach poliwęglanowych, z których każdy zawiera 40 tabletek podjęzykowych i jest opakowany w saszetkę z folii poliestrowej/LDPE/folii aluminiowej/LDPE z pochłaniaczem tlenu. Produkt leczniczy Zalviso jest dostępny w opakowaniach zawierających 1 oraz 10, 20 wkładów i opakowaniach zbiorczych zawierających 40 (2 opakowania po 20), 60 (3 opakowania po 20) oraz 100 (5 opakowań po 20) wkładów, co odpowiada, odpowiednio, 40, 400, 800, 1600, 2400 i 4000 tabletek podjęzykowych.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Wkład należy stosować wyłącznie z urządzeniem do podawania Zalviso, składającym się z kontrolera oraz dozownika, co zapewnia właściwe stosowanie tego systemu.

Po wyjęciu wkładu z saszetki, należy go niezwłocznie umieścić w urządzeniu do podawania Zalviso.

Urządzenie to należy stosować wyłącznie zgodnie z zaleceniami zawartymi w informacji przekazanej przez jego wytwórcę.

Należy starannie przestrzegać instrukcji dotyczącej ustawienia urządzenia do podawania Zalviso przez fachowy personel medyczny.

Nie należy używać urządzenia do podawania Zalviso, jeżeli którykolwiek jego element jest w sposób widoczny uszkodzony.

W pełni naładowane urządzenie do podawania Zalviso działa bez ponownego ładowania przez maksymalnie 72 godziny.

Po przerwaniu leczenia fachowy personel medyczny musi wyjąć wkład z urządzenia. Fachowy personel medyczny musi zutylizować wszelkie nieużyte i (lub) niecałkowicie puste wkłady zgodnie z miejscowymi przepisami i wymogami dotyczącymi substancji kontrolowanych. Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Grünenthal GmbH
Zieglerstr. 6
52078 Aachen
Niemcy
Tel.: +49-241-569-0

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/15/1042/001
EU/1/15/1042/002
EU/1/15/1042/003
EU/1/15/1042/004
EU/1/15/1042/005
EU/1/15/1042/006

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 18 września 2015

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>.

ANEKS II

- A. WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII**
- B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE
ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA**
- C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE
DOPUSZCZENIA DO OBROTU**
- D. WARUNKI I OGRANICZENIA DOTYCZĄCE
BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA
PRODUKTU LECZNICZEGO**

A. WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII

Nazwa i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie serii

Grünenthal GmbH
Zieglerstr. 6
52078 Aachen
Niemcy

B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA

Produkt leczniczy wydawany na receptę do zastrzeżonego stosowania, zawierający środki określone w odrębnych przepisach (patrz aneks I: Charakterystyka Produktu Leczniczego, punkt 4.2).

C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU

• Okresowy raport o bezpieczeństwie stosowania

Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tych produktów są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (wykaz EURD), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.

Podmiot odpowiedzialny powinien przedłożyć pierwszy okresowy raport o bezpieczeństwie stosowania tego produktu w ciągu 6 miesięcy po dopuszczeniu do obrotu.

D. WARUNKI I OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO

• Plan zarządzania ryzykiem (ang. Risk Management Plan, RMP)

Podmiot odpowiedzialny podejmie wymagane działania i interwencje z zakresu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii wyszczególnione w RMP, przedstawionym w module 1.8.2 dokumentacji do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, i wszelkich jego kolejnych aktualizacjach.

Uaktualniony RMP należy przedstawiać:

- na żądanie Europejskiej Agencji Leków;
- w razie zmiany systemu zarządzania ryzykiem, zwłaszcza w wyniku uzyskania nowych informacji, które mogą istotnie wpłynąć na stosunek ryzyka do korzyści, lub w wyniku uzyskania istotnych informacji, dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego lub odnoszących się do minimalizacji ryzyka.

• Dodatkowe działania w celu minimalizacji ryzyka

Przed wprowadzeniem produktu leczniczego Zalviso do obrotu w każdym państwie członkowskim podmiot odpowiedzialny jest zobowiązany uzgodnić treść i format programu edukacyjnego, w tym środki przekazu, metody rozpowszechniania i wszelkie inne aspekty programu, z właściwymi władzami krajowymi.

Podmiot odpowiedzialny powinien zapewnić, że po rozmowach i ustaleniach z właściwymi władzami krajowymi w każdym kraju członkowskim, w którym produkt Zalviso jest wprowadzany do obrotu,

wszyscy lekarze, którzy, jak można oczekiwać, będą przepisywać produkt Zalviso, otrzymają list informacyjny na temat dostępu do następujących elementów lub otrzymają następujące elementy:

- Charakterystyka produktu leczniczego (ChPL) i ulotka dla pacjenta
- Materiały edukacyjne dla fachowego personelu medycznego

Materiały edukacyjne powinny zawierać następujące kluczowe informacje:

- Informacje na temat wskazania do stosowania i odpowiedniego doboru pacjentów;
- Stosowanie produktu Zalviso zgodnie z wytycznymi podanymi w ChPL, w celu zapewnienia właściwego stosowania i minimalizacji ryzyka.

ANEKS III

OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA

A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

ZEWNĘTRZNE PUDEŁKO zawierające 1, 10 lub 20 wkładów

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Zalviso 15 mikrogramów tabletki podjęzykowe
Sufentanył

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda tabletki podjęzykowa zawiera 15 mikrogramów sufentanyłu (w postaci cytrynianu).

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Zawiera lak aluminiowy z żółcieniem pomarańczową FCF (E110). Więcej informacji znajduje się w ulotce dla pacjenta.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

1 wkład zawierający 40 tabletek podjęzykowych
10 wkładów zawierających po 40 tabletek podjęzykowych
20 wkładów zawierających po 40 tabletek podjęzykowych

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Podanie podjęzykowe.
Do stosowania wyłącznie z urządzeniem do podawania leku Zalviso.
Po wyjęciu z saszetki należy natychmiast umieścić w urządzeniu do podawania leku Zalviso.
Nie wolno kruszyć, rozgryzać ani połykać tabletek.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

Grünenthal GmbH
Zieglerstr. 6
52078 Aachen
Niemcy

12. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/15/1042/001 1 wkład zawierający 40 tabletek podjęzykowych
EU/1/15/1042/002 10 wkładów zawierających po 40 tabletek podjęzykowych
EU/1/15/1042/003 20 wkładów zawierających po 40 tabletek podjęzykowych

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**15. INSTRUKCJA UŻYCIA****16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE’A**

Zaakceptowano uzasadnienie braku informacji systemem Braille’a.

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Objęmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC:
SN:
NN:

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**POŚREDNI ELEMENT KARTONOWY WCHODZĄCY W SKŁAD OPAKOWANIA
ZBIORCZEGO (BEZ BLUE BOX)****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Zalviso 15 mikrogramów tabletki podjęzykowe
Sufentanył

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda tabletki podjęzykowa zawiera 15 mikrogramów sufentanyłu (w postaci cytrynianu).

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Zawiera lak aluminiowy z żółcieniem pomarańczową FCF (E110). Więcej informacji znajduje się w ulotce dla pacjenta.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

800 tabletek podjęzykowych (20 wkładów po 40 tabletek podjęzykowych każdy). Element opakowania zbiorczego, nie można sprzedawać oddzielnie.

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Podanie podjęzykowe.
Do stosowania wyłącznie z urządzeniem do podawania leku Zalviso.
Po wyjęciu z saszetki należy natychmiast umieścić w urządzeniu do podawania leku Zalviso.
Nie wolno kruszyć, rozgryzać ani połykać tabletek.

**6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO
W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

EXP

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

Grünenthal GmbH
Zieglerstr. 6
52078 Aachen
Niemcy

12. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**13. NUMER SERII**

Lot

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**15. INSTRUKCJA UŻYCIA****16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE’A**

Zaakceptowano uzasadnienie braku informacji systemem Braille’a.

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC:
SN:
NN:

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

ETYKIETA ZEWNĘTRZNA (Z BLUE BOX)

TYLKO OPAKOWANIA ZBIORCZE

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Zalviso 15 mikrogramów tabletki podjęzykowe
Sufentanył

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda tabletki podjęzykowa zawiera 15 mikrogramów sufentanyłu (w postaci cytrynianu).

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Zawiera lak alumiiniowy z żółcieniem pomarańczową FCF (E110). Więcej informacji znajduje się w ulotce dla pacjenta.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Opakowanie zbiorcze: 1600 tabletek podjęzykowych [40 (2 opakowania po 20) wkładów po 40 tabletek podjęzykowych każdy].

Opakowanie zbiorcze: 2400 tabletek podjęzykowych [60 (3 opakowania po 20) wkładów po 40 tabletek podjęzykowych każdy].

Opakowanie zbiorcze: 4000 tabletek podjęzykowych [100 (5 opakowania po 20) wkładów po 40 tabletek podjęzykowych każdy].

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

Podanie podjęzykowe.

Do stosowania wyłącznie z urządzeniem do podawania leku Zalviso.

Po wyjęciu z saszetki należy natychmiast umieścić w urządzeniu do podawania leku Zalviso.

Nie wolno kruszyć, rozgryzać ani połykać tabletek.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

EXP

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

Grünenthal GmbH
Zieglerstr. 6
52078 Aachen
Niemcy

12. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/15/1042/004 2 x 20 wkładów zawierających po 40 tabletek podjęzykowych
EU/1/15/1042/005 3 x 20 wkładów zawierających po 40 tabletek podjęzykowych
EU/1/15/1042/006 5 x 20 wkładów zawierających po 40 tabletek podjęzykowych

13. NUMER SERII

Lot

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

Zaakceptowano uzasadnienie braku informacji systemem Braille'a.

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D
--

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC:

SN:

NN:

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

SASZETKA

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Zalviso 15 mikrogramów tabletki podjęzykowe
Sufentanył

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda tabletki podjęzykowa zawiera 15 mikrogramów sufentanyłu (w postaci cytrynianu).

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Zawiera lak aluminiowy z żółcieniem pomarańczową FCF (E110). Więcej informacji znajduje się w ulotce dla pacjenta.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

1 wkład zawierający 40 tabletek podjęzykowych

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Podanie podjęzykowe.
Do stosowania wyłącznie z urządzeniem do podawania leku Zalviso.
Po wyjęciu z saszetki należy natychmiast umieścić w urządzeniu do podawania leku Zalviso.
Nie wolno kruszyć, rozgryzać ani połykać tabletek.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP
EXP, patrz strona 1
EXP, patrz na odwrocie

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

Grünenthal GmbH
Zieglerstr. 6
52078 Aachen
Niemcy

12. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**13. NUMER SERII**

Lot
Lot, patrz strona 1
Lot, patrz na odwrocie

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**15. INSTRUKCJA UŻYCIA****16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

Zaakceptowano uzasadnienie braku informacji systemem Braille'a.

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH
BEZPOŚREDNICH**

WKŁAD

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA PODANIA

Zalviso 15 mikrogramów tabletki podjęzykowe
Sufentanyl
Podanie podjęzykowe

2. SPOSÓB PODAWANIA

3. TERMIN WAŻNOŚCI

4. NUMER SERII

Lot

**5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY
JEDNOSTEK**

40 tabletek podjęzykowych

6. INNE

B. ULOTKA DLA PACJENTA

Ulotka dołączona do opakowania: Informacja dla pacjenta

Zalviso 15 mikrogramów tabletki podjęzykowe Sufentanył

Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zażyciem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- W razie jakichkolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub pielęgniarki.
- Jeśli u pacjenta wystąpią jakiekolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub pielęgniarce. Patrz punkt 4.

Spis treści ulotki

1. Co to jest lek Zalviso i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed przyjęciem leku Zalviso
3. Jak przyjmować lek Zalviso
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek Zalviso
6. Zawartość opakowania i inne informacje

1. Co to jest lek Zalviso i w jakim celu się go stosuje

Substancją czynną leku Zalviso jest sufentanył, który należy do grupy silnych leków przeciwbólowych, zwanych opioidami.

Lek Zalviso jest stosowany w leczeniu ostrego umiarkowanego do ciężkiego bólu u dorosłych pacjentów po zabiegu chirurgicznym.

2. Informacje ważne przed przyjęciem leku Zalviso

Kiedy nie przyjmować leku Zalviso:

- jeśli pacjent ma uczulenie na sufentanył lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienionych w punkcie 6).
- jeśli pacjent ma ciężkie zaburzenia oddychania.

Ostrzeżenia i środki ostrożności

Przed rozpoczęciem przyjmowania leku Zalviso należy omówić to z lekarzem lub pielęgniarką.

Przed rozpoczęciem leczenia należy poinformować lekarza lub pielęgniarkę, jeśli pacjent:

- ma jakikolwiek stan, który wpływa na oddychanie (taki jak astma, świszczący oddech lub duszność). Ponieważ lek Zalviso może mieć wpływ na oddychanie, w trakcie leczenia lekarz lub pielęgniarka będą sprawdzać oddychanie pacjenta;
- miał uraz głowy lub ma guza mózgu;
- ma zaburzenia serca lub układu krążenia, szczególnie spowolnioną pracę serca, nieregularne bicie serca, małą objętość krwi lub niskie ciśnienie krwi;
- ma umiarkowane lub ciężkie zaburzenia wątroby lub ciężkie zaburzenia nerek, ponieważ narządy te wpływają na sposób rozkładania i wydalania leku przez organizm;
- ma stwierdzone w wywiadzie nadużywanie leków lub alkoholu;
- regularnie stosuje wydawane na receptę leki opioidowe (np. kodeinę, fentanył, hydromorfon, oksykodon);
- ma nieprawidłowo rzadkie wypróżnienia (zaparcia);
- ma chorobę pęcherzyka żółciowego lub trzustki.

Przyjmowanie tabletek podjęzykowych za pomocą urządzenia

Przed rozpoczęciem stosowania leku Zalviso lekarz lub pielęgniarka pokażą pacjentowi, jak należy stosować urządzenie do podawania Zalviso. Dzięki temu pacjent będzie mógł przyjąć tabletkę w celu złagodzenia bólu, gdy będzie to potrzebne. Należy dokładnie przestrzegać instrukcji. Pacjent powinien skonsultować się z lekarzem lub pielęgniarką, jeżeli nie rozumie w pełni instrukcji lub nie jest pewien, jak należy prawidłowo obsługiwać urządzenie do podawania.

Dzieci i młodzież

Lek Zalviso nie powinien być stosowany u dzieci i młodzieży poniżej 18 lat.

Lek Zalviso a inne leki

Należy powiedzieć lekarzowi o wszystkich lekach przyjmowanych przez pacjenta obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje przyjmować. W szczególności należy powiedzieć lekarzowi, jeśli pacjent przyjmuje którykolwiek z następujących leków:

- Wszelkie leki, które mogą wpływać na sposób rozkładania leku Zalviso przez organizm, np. ketokonazol, który jest stosowany w leczeniu zakażeń grzybiczych.
- Wszelkie leki, które mogą powodować senność (mają działanie uspokajające), takie jak tabletki nasenne, leki przeciwłękowe, uspokajające lub inne leki opioidowe, ponieważ mogą zwiększyć ryzyko ciężkich zaburzeń oddychania.
- Leki stosowane w leczeniu ciężkiej depresji (inhibitory monoaminooksydazy, MAO), nawet jeśli pacjent przyjmował je w ciągu ostatnich 2 tygodni. Stosowanie inhibitorów MAO należy przerwać na co najmniej 2 tygodnie przed zastosowaniem leku Zalviso.
- Inne leki, które też są przyjmowane podjęzykowo (leki, które umieszcza się pod językiem, gdzie się rozpuszczają) lub leki, które rozpuszczają się lub działają w ustach (np. nystatyna w postaci płynu lub pastylek do ssania stosowana w leczeniu grzybic w ustach), ponieważ nie badano ich wpływu na lek Zalviso.

Stosowanie leku Zalviso zalkoholem

Nie należy pić alkoholu podczas przyjmowania leku Zalviso. Może to zwiększyć ryzyko wystąpienia ciężkich zaburzeń oddychania.

Ciąża i karmienie piersią

Jeśli pacjentka jest w ciąży lub karmi piersią, przypuszcza że może być w ciąży lub gdy planuje mieć dziecko, powinna poradzić się lekarza przed zastosowaniem tego leku.

Lek Zalviso nie powinien być stosowany w okresie ciąży ani u kobiet zdolnych do zajścia w ciążę, które nie stosują antykoncepcji.

Sufentanył przenika do mleka ludzkiego i może wywołać działania niepożądane u dziecka karmionego piersią. Nie zaleca się karmienia piersią podczas przyjmowania leku Zalviso.

Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn

Lek Zalviso wpływa na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn, ponieważ może powodować senność, zawroty głowy lub zaburzenia widzenia. Pacjent nie powinien prowadzić pojazdów ani obsługiwać maszyn, jeśli podczas lub po stosowaniu leku Zalviso wystąpią u niego którekolwiek z tych objawów. Pacjent powinien prowadzić pojazd i obsługiwać maszyny dopiero po upływie wystarczającego czasu od przyjęcia ostatniej dawki leku Zalviso.

Lek Zalviso zawiera lak aluminowy z żółcieniem pomarańczową FCF (E110)

Lek Zalviso zawiera środek barwiący lak aluminowy z żółcieniem pomarańczową FCF (E110), który może powodować reakcje alergiczne.

3. Jak przyjmować lek Zalviso

Ten lek należy zawsze przyjmować zgodnie z zaleceniami lekarza. W razie wątpliwości należy zwrócić się do lekarza.

Tabletki podjęzykowe przyjmuje się za pomocą urządzenia do podawania Zalviso, które stanowi system podający pojedynczą dawkę po aktywacji. Po podaniu dawki pacjent nie będzie w stanie uwolnić kolejnej dawki z urządzenia przez 20 minut i nie będzie w stanie przyjąć więcej niż 3 dawki w ciągu godziny.

Urządzenie będzie działać przez 3 dni (72 godziny), co jednocześnie stanowi maksymalny zalecany okres leczenia.

Lek Zalviso umieszcza się pod językiem za pomocą urządzenia do podawania Zalviso. Pacjent może kontrolować swoje leczenie. Urządzenie należy aktywować wyłącznie wtedy, gdy konieczne jest złagodzenie bólu.

Tabletki rozpuszczają się pod językiem; nie wolno ich kruszyć, rozgryzać ani połykać. Przez 10 minut po każdej dawce leku Zalviso pacjent nie powinien jeść ani pić i mówić jak najmniej.

Lek Zalviso należy przyjmować wyłącznie w warunkach szpitalnych. Jest on przepisywany wyłącznie przez lekarzy, którzy mają doświadczenie w zakresie stosowania silnych leków przeciwbólowych, takich jak lek Zalviso i wiedzą, jak ten lek może działać na pacjenta, szczególnie na układ oddechowy (patrz punkt „Ostrzeżenia i środki ostrożności” powyżej).

Nie należy używać urządzenia, jeżeli którykolwiek jego element jest w sposób widoczny uszkodzony.

Po leczeniu personel medyczny odbierze urządzenie do podawania Zalviso i zutylizuje wszystkie niezużyte tabletki we właściwy sposób. Urządzenie to jest skonstruowane w sposób uniemożliwiający jego otwieranie.

Przyjęcie większej niż zalecana dawki leku Zalviso

Urządzenie do podawania zmusza pacjenta do odczekania 20 minut pomiędzy dawkami, co zapobiega przyjęciu większej niż zalecana ilości leku Zalviso. Jednak objawy przedawkowania obejmują ciężkie zaburzenia oddychania, takie jak wolne i płytkie oddychanie, utrata przytomności, skrajnie niskie ciśnienie krwi, omdlenie i sztywność mięśni. W razie ich wystąpienia należy natychmiast powiadomić lekarza lub pielęgniarkę.

W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem tego leku, należy zwrócić się do lekarza lub pielęgniarki.

4. Możliwe działania niepożądane

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

Najpoważniejsze działania niepożądane to ciężkie zaburzenia oddychania, takie jak wolne i płytkie oddychanie, które mogą prowadzić nawet do zatrzymania oddechu lub niemożności oddychania. W razie wystąpienia któregokolwiek z wymienionych powyżej działań niepożądanych, należy przerwać przyjmowanie leku Zalviso i natychmiast poinformować lekarza lub pielęgniarkę.

Bardzo częste działania niepożądane (mogą występować u więcej niż 1 osoby na 10): mdłości, wymioty, gorączka.

Częste działania niepożądane (mogą występować u maksymalnie 1 osoby na 10):

stan splątania, zawroty głowy, ból głowy, senność, przyspieszona czynność serca, wysokie ciśnienie krwi, niskie ciśnienie krwi, zaparcie, niestrawność, swędzenie skóry, mimowolne skurcze mięśni, drganie mięśni, problemy z oddawaniem moczu.

Niezbyt częste działania niepożądane (mogą występować u maksymalnie 1 osoby na 100): reakcje alergiczne, brak zainteresowania lub emocji, nerwowość, senność, nieprawidłowe odczucia skórne, zaburzenia koordynacji ruchów mięśni, skurcze mięśni, wygórowane odruchy, zaburzenia widzenia, spowolnienie czynności serca, suchość w ustach, nadmierne pocenie się, wysypka, suchość skóry, dreszcze, osłabienie.

Częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych): ciężkie reakcje alergiczne (wstrząs anafilaktyczny), drgawki (ataki padaczkowe), śpiączka, zwężenie żrenic, zaczerwienienie skóry, zespół z odstawienia.

Zgłaszanie działań niepożądanych

Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub pielęgniarce. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania” wymienionego w [załączniku V](#).

Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

5. Jak przechowywać lek Zalviso

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na pudełku i saszetce po: EXP.

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać personel medyczny, jak usunąć leki, których się już nie używa. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera lek Zalviso

- Substancją czynną leku jest sufentanył. Każda tabletkowa podjęzykowa zawiera 15 mikrogramów sufentanyłu (w postaci cytrynianu).
- Pozostałe składniki to mannitol (E421), bezwodny wodorofosforan wapnia, hypromeloza, kroscarmeloza sodowa, kwas stearynowy, stearynian magnezu, lak aluminiowy z żółcieniem pomarańczową FCF (E110) (patrz punkt 2 „Informacje ważne przed przyjęciem leku Zalviso”).

Jak wygląda lek Zalviso i co zawiera opakowanie

Tabletki podjęzykowe Zalviso to pomarańczowe, płaskie tabletki, z zaokrąglonymi brzegami. Tabletki podjęzykowe mają średnicę 3 mm.

Tabletki podjęzykowe są dostarczane we wkładach. Każdy wkład zawiera 40 tabletek podjęzykowych. Jeden wkład jest zapakowany w saszetkę zawierającą pochłaniacz tlenu.

Produkt leczniczy Zalviso tabletki podjęzykowe jest dostępny w opakowaniach zawierających 1, 10 lub 20 wkładów i opakowaniach zbiorczych zawierających 40 (2 opakowania po 20), 60 (3 opakowania po 20) oraz 100 (5 opakowań po 20) wkładów, co odpowiada, odpowiednio, 40, 400, 800, 1600, 2400 i 4000 tabletek podjęzykowych.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

Podmiot odpowiedzialny i wytwórca

Grünenthal GmbH
Zieglerstraße 6
52078 Aachen
Niemcy
Tel.: +49-241-569-0

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji należy zwrócić się do miejscowego przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego:

**België/Belgique/Belgien
Luxembourg/Luxemburg**

S.A. Grünenthal N.V.
Lenneke Marelaan 8
1932 Sint-Stevens-Woluwe
België/Belgique/Belgien
Tél/Tel: + 32 (0)2 290 52 00
beinfo@grunenthal.com

България

Grünenthal GmbH
Тел.: + 49 241 569-0

Česká republika

Grünenthal GmbH
Tel: + 49 241 569-0

Danmark

Grünenthal Denmark ApS
Arne Jacobsens Allé 7
2300 København S
Tlf: +45 88883200

Deutschland

Grünenthal GmbH
Zieglerstr. 6
DE-52078 Aachen
Tel: + 49 241 569-1111
service@grunenthal.com

Eesti

Grünenthal GmbH
Tel: + 49 241 569-0

Ελλάδα

Grünenthal GmbH
Τηλ: + 49 241 569-0

España

Grünenthal Pharma, S.A.
C/Dr. Zamenhof, 36
E-28027 Madrid
Tel: +34 (91) 301 93 00

France

Laboratoires Grünenthal SAS
Immeuble Eurêka
19 rue Ernest Renan
CS 90001
F- 92024 Nanterre Cedex
Tél: + 33 (0)1 41 49 45 80

Lietuva

Grünenthal GmbH
Tel: + 49 241 569-0

Magyarország

Grünenthal GmbH
Tel.: + 49 241 569-0

Malta

Grünenthal GmbH
Tel.: + 49 241 569-0

Nederland

Grünenthal B.V.
De Corridor 21K
NL-3621 ZA Breukelen
Tel:+31 (0)30 6046370
info.nl@grunenthal.com

Norge

Grünenthal Norway AS
C.J. Hambros Plass 2C
0164 Oslo
Tlf: +47 22996054

Österreich

Grünenthal GmbH
Campus 21, Liebermannstraße A01/501
2345 Brunn am Gebirge
Tel: +43(0)2236 379 550-0

Polska

Grünenthal GmbH
Tel.: + 49 241 569-0

Portugal

Grünenthal, S.A.
Alameda Fernão Lopes, 12-8.º A
P-1495 - 190 Algés
Tel: +351 / 214 72 63 00

România

Grünenthal GmbH
Tel: + 49 241 569-0

Hrvatska

Grünenthal GmbH
Tel: + 49 241 569-0

Ireland

Grünenthal Pharma Ltd
4045 Kingswood Road,
Citywest Business Park
IRL – Citywest Co., Dublin
Tel: +44 (0)870 351 8960
medicalinformationie@grunenthal.com

Ísland

Grünenthal GmbH
Sími: + 49 241 569-0

Italia

Grünenthal Italia S.r.l.
Tel: +39 02 4305 1

Κύπρος

Grünenthal GmbH
Τηλ: + 49 241 569-0

Latvija

Grünenthal GmbH
Tel: + 49 241 569-0

Slovenija

Grünenthal GmbH
Tel: + 49 241 569-0

Slovenská republika

Grünenthal GmbH
Tel: + 49 241 569-0

Suomi/Finland

Grünenthal GmbH
Puh/Tel: + 49 241 569-0

Sverige

Grünenthal Sweden AB
Frösundaviks allé 15
169 70 Solna
Tel: +46 (0)86434060

United Kingdom

Grünenthal Ltd
1 Stokenchurch Business Park
Ibstone Road, HP14 3FE – UK
Tel: +44 (0)870 351 8960
medicalinformationuk@grunenthal.com

Data ostatniej aktualizacji ulotki:

Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków
<http://www.ema.europa.eu>.